

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

47

Année 1906

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 28 novembre 1906, à 1 heure

Par Paul **BOURLIER**

Externe des hôpitaux
Médaille de bronze de l'Assistance publique
Médaille des épidémies

LES ÉRUPTIONS SÉRIQUES MALADIE DU SÉRUM

(SYMPTOMES ET PATHOGÉNIE)

Président : M. SEGOND, professeur.

*Juges : { MM. PINARD et TERRIER, professeurs.
POTOCKI, agrégé.*

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

26, rue Monsieur-le-Prince, 26

1906

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen		M. DEBOVE.
Professeurs		MM.
Anatomie.		P. POIRIER
Physiologie		CH. RICHEL
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale	}	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale		BRISAUD.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE
Histologie.		CORNIL.
Opérations et appareils		MATHIAS DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.		SEGOND
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène		GILBERT
Médecine légale.		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		THOINET.
Pathologie expérimentale et comparée.		DEJERINE.
Clinique médicale.	}	ROGER.
Maladies des enfants		HAYEM.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		DIEULAFOY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		DEBOVE.
Clinique des maladies du système nerveux.		LANDOUZY.
Clinique chirurgicale.	}	GRANCHER.
Clinique ophtalmologique.		JOFFROY.
Clinique des maladies des voies urinaires.		GAUCHER.
Clinique d'accouchements	}	RAYMOND.
Clinique gynécologique		LE DENTU.
Clinique chirurgicale infantile		TERRIER.
Clinique thérapeutique		BERGER.
		RECLUS.
		DE LAPPERSONNE
		ALBARRAN.
		BUDIN.
		PINARD.
		POZZI.
		KIRMISSON.
		A. ROBIN.

Agrévés en exercice.

MM.			
AUVRAY	DUPRÉ	LEGUEU	RICHAUD
BALTHAZARD	DUVAL	LEPAGE	RIEFFEL (chef
BRANCA	FAURE	MACAIGNE	des trav. anat.)
BEZANÇON	GOSSET	MAILLARD	TEISSIER
BRINDEAU	GOUGET	MARION	THIROLOIX
BROCA (ANDRÉ)	GUIART	MAUCLAIRE	VAQUEZ
CARNOT	JEANSELME	MERY	WALLICH
CLAUDE	LABBE	MORESTIN	
CUNEO	LANGLOIS	POTOCKI	
DEMELIN	LAUNOIS	PROUST	
DESGREZ	LEGRY	RENON	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

Témoignage de filiale affection.

A MA FEMME

*Nous adressons l'hommage de notre reconnaissance
à tous ceux qui ont guidé nos études médicales :*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE DOCTEUR LETULLE

PROFESSEUR AGRÉGÉ, MÉDECIN DE BOUCICAUT,
(stage 1900).

M. LE DOCTEUR GILBERT BALLET

PROFESSEUR AGRÉGÉ, MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU,
(externat 1901).

M. LE PROFESSEUR BERGER

CHIRURGIEN DE BEAUJON (externat 1902).

M. LE DOCTEUR FERNAND BEZANÇON

PROFESSEUR AGRÉGÉ, MÉDECIN DE BOUCICAUT (externat 1903).

M. LE DOCTEUR FAISANS

MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU (externat 1904).

M. LE DOCTEUR DE BEURMANN

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS (externat 1905).

M. LE DOCTEUR LERMOYEZ

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-ANTOINE (externat 1906).

M. LE PROFESSEUR PINARD

M. LE DOCTEUR DOLÉRIS

Merci aussi à notre excellent ami RENÉ BROc, interne
des hôpitaux, qui nous a donné l'idée de ce travail et
aidé de ses conseils.

Nous exprimons nos remerciements sincères et notre
respectueux dévouement

A M. LE PROFESSEUR PAUL SEGOND

CHIRURGIEN DE LA SALPÊTRIÈRE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui, en témoignage d'amitié, a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Au cours et dans la convalescence de la diphtérie, surviennent des exanthèmes d'aspect divers, dont la nature et l'origine sont discutées.

Nous voulons essayer de grouper ces accidents, en étudiant ceux qui appartiennent vraiment au sérum, et montrer comment leur ensemble constitue une maladie véritable, distincte et surajoutée à la diphtérie.

Depuis que les premiers essais de sérothérapie ont été tentés, on a trop souvent incriminé le sérum, pour expliquer des accidents, des complications métadiphtériques, dans lesquels il n'avait rien à faire. Les phénomènes biologiques que présente un organisme soumis à son action nous échappaient complètement et beaucoup d'adversaires des idées nouvelles l'accusaient facilement de tous les méfaits.

Il y a longtemps déjà que les exanthèmes de la diphtérie ont été décrits. Borsieri, en 1783, dans son *Traité de l'angine gangréneuse* en parlait déjà. Germain Sée, en 1858, à la Société médicale des hôpitaux, attira sur

eux l'attention. Il les considérait comme une complication de l'infection diphtérique, revêtant les différentes formes de la scarlatine mais différente d'elle, alors que certains de ses contradicteurs identifiaient les deux maladies. Dans la suite, de nombreux auteurs les ont étudiés, jusqu'à Mussy qui, en 1892, leur consacre un mémoire important.

Mais, d'autre part, le sérum a, lui aussi, des propriétés erythrogènes. Injecté à un sujet sain, il peut provoquer les mêmes éruptions. Dès 1891, Roux signale au Congrès de Buda-Pest que, pendant la convalescence, quelques jours après l'injection de sérum, il survient des éruptions quelquefois mal définies, mais, le plus souvent, semblables à l'urticaire. De ces éruptions, les unes sont serigues, apyrétiques, les autres sont dues à des associations microbiennes, provoquant des accidents toxiques du côté de la peau.

Julio Robert accuse l'âge du sérum, Béclère, Chambon et Ménard réservent une large part à son origine équine.

Peu à peu la question est éclairée par des recherches successives et consciencieuses. On entrevoit que ce qui est vénéneux dans le sérum, ce n'est pas la toxine diphtérique injectée à l'animal, qui a disparu depuis longtemps, ce n'est pas non plus l'antitoxine ni les substances immunisantes, puisque même le sérum du cheval non immunisé produit ces accidents. Ce qui est vénéneux, c'est le sérum du cheval lui-même, en tant que sérum hétérogène.

Rappelons que Landois et Ponfick ont démontré que

le sang d'animaux se dissout en pénétrant dans les voies circulatoires d'un autre animal. Il y a déjà 70 ans que quelques observateurs avaient remarqué des éruptions d'urticaire plusieurs jours après la transfusion. Chez une jeune fille atteinte de manie hystérique, rapporte Dallera, dix jours après la transfusion survint une urticaire généralisée. Le sang de ce jour contenait encore des globules du sang de l'animal qui avait servi à l'injection.

Neudorfer et Landois ont observé ces éruptions après la transfusion.

Lublinski est le premier qui observa un cas d'exanthème après une injection de sérum. Comme le montre le titre de sa communication, il l'attribuait à l'antitoxine du sérum.

Une petite fille de 8 ans, reçoit du deuxième au troisième jour de sa diphtérie, 10^c de sérum de Behring. Le troisième jour se montre au niveau de l'injection une zone rouge. Neuf jours après survient une fièvre élevée, avec arthropathies multiples, exanthème maculeux généralisé, sous forme d'érythème exsudatif multiforme.

Scholz a décrit quatre cas pareils, chez deux enfants et un médecin, qui eurent de l'urticaire après une injection prophylactique.

On a beaucoup discuté sur la cause des symptômes sériques : Karlinski attribuait ces érythèmes à l'acide phénique, qu'on ajoute au sérum pour en assurer la conservation. Il suffit de penser que beaucoup de sérums auxquels on n'ajoute pas d'acide phénique, n'en sont

pas moins suivis d'érythèmes. Pour Walsch ce, sont les toxines qui provoquent une irritation des organes d'excrétion. Weil et Berg incriminent le sérum qui semble se servir de la peau comme d'un émonctoire. Heubner et Bokay pensaient que les exanthèmes sériques étaient dus à des propriétés du sérum du cheval, autres que son contenu en antitoxines.

C'est Johannessen qui a montré expérimentalement que l'agent actif du sérum de cheval, est le sérum étranger, hétérogène, car les mêmes symptômes sont obtenus chez les personnes qui ne sont pas atteintes de diphtérie, ou quand les injections sont faites avec du sérum de cheval normal. C'est ce que prouvent encore les expériences de Béclère, Chambon et Ménard.

Le D^r Bertin qui a traité des enfants ayant la diphtérie, par des injections de sérum de cheval non immunisé, n'en a pas moins eu des accidents éruptifs.

D'après Sevestre, seuls doivent être rattachés au sérum, les exanthèmes survenant vers le huitième ou dixième jour. Les symptômes tardifs, en particulier l'exanthème morbillieux avec fièvre élevée, sont dus à une affection streptococcique. Netter n'en attribue pas moins ces accidents au sérum, car on les observe dans la sérothérapie de la pneumonie et de la tuberculose. Roger, au Congrès de Nancy en 1896, admet que le sérum joue un rôle occasionnel en permettant le développement de microbes jusque-là inoffensifs. Monti a observé aussi ces éruptions après l'injection de sérum de cheval non immunisé, ce qui lui fait penser avec Marfan qu'on ne doit attribuer au sérum que les acci-

dents observés chez les sujets sains, injectés de sérum de cheval neuf.

Enfin nous verrons que les accidents sériques ont été rattachés à la formation dans le sang de l'injecté de substances capables de précipiter le sérum de cheval, de donner des précipitines avec un sérum hétérogène. C'est la notion des anticorps du sang qui apparaît avec Hamburger et Moro.

SYMPTOMATOLOGIE

La *réaction sérique* ne devient guère apparente que vers le dixième ou douzième jour après la première injection.

Son apparition a été signalée au troisième jour et aussi au vingt-cinquième.

C'est donc une manifestation relativement tardive, ce qui explique pourquoi elle est peu observée dans les diphtéries malignes, qui ont une évolution trop rapide pour qu'elle ait le temps de se produire.

Description. — Si on examine avec attention ce qui se passe, chez un sujet injecté et en puissance d'accidents sériques, on trouve ordinairement que la peau est sensible, rouge, surtout au niveau de la place injectée qui est le siège de démangeaisons. Les ganglions régionaux sont légèrement gonflés et endoloris.

Puis, au niveau et autour de l'injection, apparaissent des groupes éruptifs, qui presque toujours appartiennent à l'urticaire. L'éruption apparaît vite sur le reste du corps, la plupart du temps à des endroits symétri-

ques, métamériques. Les vésicules qui s'élèvent sont en partie pâles, en partie entourées d'une couronne rouge, ce qui se produit surtout lorsque les malades se grattent avec persistance, le prurit étant intense.

Si les efflorescences sont plus nombreuses, elles peuvent devenir confluentes et tout le pourtour paraît œdémateux et infiltré. Les démangeaisons fatiguent le malade et le rendent même de mauvaise humeur.

Toutes les efflorescences sont fugitives : les vésicules peuvent disparaître au bout de quelques heures, ou si l'éruption dure plus longtemps, rarement dépasser deux ou trois jours.

Une maladie nouvelle se greffe sur la diphtérie qui finit. La température s'élève plus ou moins. Le pouls augmente de fréquence parallèlement à la fièvre, mais est bon et bien frappé, phénomène important à constater chez un diphtérique. La tuméfaction ganglionnaire, signe prodromique de grande valeur, augmente considérablement avec la fièvre et l'exanthème.

Elle peut même gagner d'autres régions, s'accompagner de douleurs spontanées et à la pression, indiquant que les ganglions jouent un rôle actif dans la défense de l'organisme menacé.

Cette tuméfaction diminue lorsque la maladie a atteint son acmé et peut servir, par sa disparition, de signe pronostique pour la terminaison.

L'existence de l'œdème est presque toujours constante. Il est appréciable à la vue ou à la pression, qui provoque facilement le godet. L'augmentation de la courbe du poids coïncidant avec le début de la maladie, et cela,

malgré la fièvre et la diminution des ingesta, permet d'apprécier les fluctuations de cet œdème.

Le maximum de cette courbe correspond en général au maximum des symptômes.

Le siège de cet œdème est celui d'un œdème rénal. Ce n'est que dans la minorité des cas seulement qu'on peut trouver une modification des urines indiquant une altération des reins. La quantité d'albumine est toujours très minime. Le sédiment est rare; on trouve quelques cylindres hyalins, quelques globules rouges. Il y a une oligurie marquée.

Des douleurs articulaires ou musculaires viennent souvent se surajouter à cet ensemble et revêtent même quelquefois des caractères d'une acuité extrême.

L'état général est peu troublé. La durée de la réaction thermique est ordinairement fugace. La terminaison est toujours favorable.

Reprenons maintenant en les analysant les différents symptômes qui, groupés constituent à proprement parler.

LE SYNDROME SÉRIQUE.

Stade d'incubation. — Il y a bien quelque chose de particulier dans l'apparition de la maladie du sérum. Il est certain, en effet, que la résorption sérique est rapide et que son action antitoxique s'exerce au bout de quelques heures : l'observation de tous les jours le démontre surabondamment. Et cependant, les signes de la maladie n'apparaissent pas immédiatement après l'injection sous-cutanée ou intraveineuse.

Ce n'est, d'ailleurs, pas seulement la clinique qui démontre la résorption rapide d'un sérum étranger introduit dans un organisme. En injectant du sérum antiscarlatineux de Moser on peut facilement constater la résorption du sérum du cheval. Le Moser agglutine en effet fortement le streptocoque de la scarlatine. On peut donc, par l'apparition des agglutinines dans le sang de l'injecté, constater le commencement et le maximum de la résorption.

Chez un enfant de 18 mois, pour une scarlatine grave avec 39° 9 de température, on injecte 180 cmc. de Moser et toutes les trois heures, on prend du sang au lobule de l'oreille. Le sérum obtenu est dilué de 1/4 à 1/4000, avec du streptocoque de la scarlatine pour voir les agglutinations microscopiques.

Alors qu'avant l'injection il n'y avait aucune agglutination, celle-ci est complète deux heures après à 1/16, incomplète à 1/64. La quantité d'agglutinine augmente rapidement et atteint, après vingt-quatre heures, une agglutination complète à 1/1000, puis baisse progressivement.

Dans ce cas, les manifestations cliniques de la maladie du sérum (urticaire, fièvre...) apparurent le sixième jour après l'injection, alors que l'action antitoxique avait atteint son maximum après douze heures, et la résorption son maximum après vingt-six heures.

Sur 90 cas, Pirquet et Schick prennent comme moyenne de temps d'incubation 10 à 12 jours; Marfan 8 à 12. La durée dépend de la disposition individuelle de l'injecté et ne dépend pas de la quantité de sérum

injecté, comme nous le verrons à la pathogénie. Certaines sortes de sérum auraient, d'après Hartung, une durée d'incubation particulière.

Cela paraît douteux et est nié par beaucoup d'auteurs (Netter).

Disons enfin que dans ce stade d'incubation, il est bien plus rare d'observer des troubles de l'état général, que dans les autres érythèmes infectieux.

La fièvre est un des symptômes les plus fréquents, qui existe même dans des cas où l'exanthème fait défaut. Elle dure jusqu'à la fin des manifestations cliniques de la maladie.

Le type fébrile est un type rémittent, dont les oscillations atteignent de un à trois degrés par jour, la température du matin étant quelquefois aussi élevée.

Y a-t-il relation, comme l'ont prétendu certains auteurs, entre la température et la forme de l'exanthème ? Une forte fièvre accompagnerait un exanthème rubéolique, maculo-papuleux ; une fièvre légère, coïnciderait avec un érythème simple, en réseau ; enfin dans les cas d'urticaire et d'éruption scarlatiniforme, la courbe thermique serait d'une intensité moyenne.

Quoi qu'il en soit, il semble bien que le degré de la température ne permette aucune conclusion sur la durée ou la gravité de la maladie.

Les exanthèmes. — L'apparition de l'exanthème est la manifestation la plus évidente de la maladie du sérum. D'après une statistique de la Salubrité Royale de 4.358 cas, et d'après 2661 cas personnels, Hartung pense que ces exanthèmes surviennent dans 8,41 0/0

ou 11, 4 0 0 des cas. Les moyennes sont d'ailleurs très variables avec les années.

Comby au Congrès de Madrid donne le chiffre de 16 0/0.

Il semble que la proportion des érythèmes sériques croisse avec la quantité de sérum injecté. Nous verrons que, même chez ceux qui ne présentent aucun accident, il se produit les mêmes processus que chez les autres, mais qu'ils n'atteignent pas le seuil de la perception clinique. Malgré l'absence d'exanthème, la première injection modifie l'organisme d'une façon telle, que des individus restés sans réaction à la première injection se comportent à la deuxième comme ceux qui ont réagi à la première.

La provenance du sérum, sa qualité a été aussi incriminée, par Variot, Fischer et Garrière de Lille.

La prédisposition individuelle de l'injecté joue un rôle plus grand encore. Nous avons tous une façon particulière de réagir en présence de substances étrangères introduites dans notre organisme : tel individu, après l'ingestion d'un médicament ou d'une substance alimentaire donnée, présente des accidents particuliers.

Disons enfin que ces éruptions sériques sont peut-être encore plus fréquentes que ne le disent les statistiques. Elles sont souvent inaperçues, puisqu'elles ne surviennent qu'à un moment où le malade, guéri en partie de son angine, est moins surveillé et souvent déjà sorti de l'hôpital.

Les caractères morphologiques de l'éruption sont variables. Hartung en distingue quatre groupes : 1° l'ur-

ticaire ; 2° les exanthèmes scarlatiniformes, soit diffus, soit localisés ; 3° les exanthèmes morbillieux et 4° les éruptions polymorphes avec formes exsudatives.

Cette division, comme toutes celles qui ont été tentées, n'a rien d'absolu. Il vaudrait mieux ne pas séparer ces formes. Certains cas qui ne peuvent être rapportés à l'urticaire ou aux groupes morbillieux, sont des formes de transition, qui nous montrent qu'en réalité il n'y a pas de limites distinctes, comme on serait tenté de le croire d'après la vue des exanthèmes typiques.

La forme de l'exanthème dépend-elle de l'état de la peau, comme le prétendent certains auteurs ?

Nous verrons, en effet, qu'à la réinjection, de nombreux symptômes, de même que les exanthèmes, apparaissent plus tôt que la première fois et sont terminés plus vite. S'il y avait dans le sérum plusieurs corps pouvant donner lieu à des exanthèmes différents, nous devrions, à la réinjection, observer ces différents exanthèmes en même temps ou rapidement l'un après l'autre. Ce n'est presque jamais le cas et, s'il se produit des exanthèmes généralisés, ils appartiennent presque toujours au groupe des urticaires.

Les éruptions urticariennes sont, à n'en pas douter, d'après tous les auteurs, les plus fréquentes. Constituées tantôt par des éléments rouges, un peu saillants, papuliformes, à contours arrondis, du diamètre d'une pièce de 50 centimes à celui d'une pièce de 2 francs, tantôt par des plaques blanches au centre, d'une blancheur éclatante, porcelainée, entourées à leur périphérie d'une auréole érythémateuse diffuse et non saillante : c'est là l'urti-

caire typique. Parfois plusieurs plaques deviennent confluentes, et si la fusion est imparfaite, elles constituent des dessins irréguliers en forme de festons : c'est l'urticaire figurée.

Ces lésions élémentaires s'accompagnent de prurit ou mieux de brûlures, de chaleur, de cuisson, de tension des téguments, qui rendent le malade insupportable et de mauvaise humeur.

L'évolution est de courte durée. Mais le grattage favorisant l'apparition de nouveaux éléments ortiés, il y a, en quelque sorte alors, des poussées successives.

Le début se fait le plus souvent au niveau de la piqure, pour s'étendre plus ou moins loin. Quelquefois, l'éruption ne prend pas d'emblée l'aspect urticarien, mais est précédée d'un placard érythémateux. Complète, elle peut occuper la généralité du corps ou se localiser au contraire à une région plus limitée : thorax, abdomen ou membres. Dans les régions à tissu cellulaire lâche, comme les paupières ou le prépuce, elle détermine un gonflement œdémateux : c'est l'urticaire œdémateuse de Hardy. Elle peut envahir les cavités buccales, le pharynx, l'épiglotte, où elle détermine une rougeur et un œdème pouvant entraîner des troubles respiratoires. On l'a aussi décrite sur les bronches et le tube digestif. Elle peut s'accompagner de troubles généraux assez intenses, débutant par une ascension à 40°, et constituant alors la fièvre ortiée.

Mais en général, elle évolue presque sans fièvre. Ses symptômes ont une durée si éphémère, qu'ils passent facilement inaperçus. Ils disparaissent en tous cas au

bout de vingt-quatre heures, s'il n'y a pas plusieurs poussées.

L'érythème simple est le plus rarement observé : il est constitué par de simples plaques rouges, ne possédant aucun caractère défini et ayant peu de tendance à se généraliser. Souvent il débute au niveau de la piqure, comme l'a fait remarquer Sevestre, parfois au niveau d'une région variable du corps : aux fesses, alors que l'injection a été abdominale. Il n'y a pas de trouble de l'état général, tout au plus une légère élévation de la température. L'exanthème est très fugace.

L'érythème polymorphe des auteurs, *marginé aberrant* de Marfan, est constitué par de petites taches de dimension variable, allant d'une tête d'épingle à une pièce de 5 francs. Ces taches sont blanches au centre, non saillantes, entourées d'un cercle rouge, saillant, et présentent l'évolution suivante : La zone centrale, ou zone blanche, décolorée, augmente d'étendue ; le bord rouge empiète sur les parties voisines, et souvent, plusieurs taches se rapprochent pour devenir confluentes et former des placards séparés entre eux par des intervalles de peau saine. Ainsi sont dessinées des arabesques constituées d'éléments à centre décoloré et à périphérie rose ou rouge. Telle est la description de Galitsis, inspirée par Marfan, qui lui donne le nom d'érythème marginé, parce que les tâches blanches sont limitées à la périphérie par un bord visible, net, saillant, rouge, d'érythème aberrant, parce que l'éruption se déplace par suite de l'agrandissement de ses diamètres.

Cette éruption succède quelquefois à l'urticaire, ou dans d'autres cas apparaît à titre primitif et débute soit au niveau de la piqure, soit à distance ; le plus souvent par les membres pour envahir secondairement le tronc et la face.

Les placards disparus, il persisterait une sorte de cicatrice rougeâtre qui s'éteint très vite. Avec des douleurs articulaires surviennent quelquefois une notable élévation thermique et quelques troubles généraux. Exceptionnellement ces phénomènes sont intenses (*observ. Moizard : Th. Clavel*).

L'érythème scarlatiniforme rattaché ordinairement aux accidents sériques, en est complètement distrait par Marfan, surtout quand il est généralisé et fébrile. Il le fait alors entrer dans le cadre des infections associées ou secondaires, et le considère, ou bien comme un érythème infectieux à streptocoques, à diplo-streptocoques, ou bien comme une scarlatine vraie, modifiée par la diphtérie antérieure et par la sérothérapie.

Le début de l'éruption scarlatiniforme est toujours brusque. La température normale ou en décroissance monte rapidement à 39 et même 40°. Parfois même il y a des vomissements, comme dans la scarlatine vraie : le malade est agité, prostré.

L'érythème débute au niveau du point injecté, ailleurs dans la région dorsale ou sacro-lombaire, ou encore à la partie supérieure de la région thoracique antérieure. Il est plus marqué au niveau des plis axillaires, inguinaux et épargne ordinairement la face. La diffusion est, en tout cas, moins générale que dans la scarlatine.

La peau, qui paraît au premier abord d'une rougeur diffuse, présente cependant un aspect granité, donnant au toucher la sensation de peau de chagrin. La teinte est rosée ou écarlate. On l'efface momentanément par la pression. Il est facile de produire la raie de Bouchut.

En même temps les amygdales sont rouges et gonflées, avec quelquefois un enduit puriforme et lacunaire. Les ganglions du cou, de l'aisselle, de l'aîne sont douloureux et gonflés. Il y a un peu d'albuminurie. La diazo-réaction d'Ehrlich n'a pas la valeur que lui attribue Lobligeois.

Cette éruption ne reste pas longtemps pareille à elle-même. A peine a-t-elle cessé de croître qu'elle décroît, avant même la chute thermométrique. Elle détermine enfin très peu de desquamation.

C'est plutôt une exfoliation furfuracée, respectant les mains et les pieds. Il n'y a pas ce dépouillement brutal des papilles de la langue, qui donne à la muqueuse un aspect framboisé.

L'érythème morbillieux est caractérisé par des taches rose vif ou rouges, peu saillantes, à contour irrégulier, s'effaçant par la pression. Tantôt isolées, tantôt réunies par leur bord en forme de placard, elles laissent entre elles des intervalles de peau saine. Le début se fait au niveau du tronc ou des membres, la face étant indemne.

Ce qui différencie surtout cet exanthème de la rougeole, c'est l'absence du catarrhe naso-oculo-thoracique. Il n'y a pas de signe de Koplick, pas de signe de Comby. Souvent enfin il y a des récidives.

Parmi quelques variétés rares, citons encore la possibilité d'une éruption *purpurique*, d'une éruption *miliaire* ou d'un *prurigo*, toutes formes qui ont été observées.

Pirquet a aussi décrit un groupe d'*exanthèmes cachectiques*. Ceux-ci surviennent chez les malades affaiblis et intoxiqués. Les efflorescences paraissent pâles, jaunâtres, comme lavées. En particulier celles appartenant au groupe urticarien, sont petites, peu élevées, leur pourtour rouge, peu coloré.

Remarquons encore une fois que tous ces types ne sont pas nettement tranchés. Le polymorphisme est la loi des éruptions sériques. Parfois elles restent indécises, difficiles à classer, ou se modifient d'un jour à l'autre.

Tuméfactions ganglionnaires. — Zielezinger parle d'adénites au cou et derrière les oreilles. Baginsky, dans des exanthèmes analogues à la rougeole, trouva des adénites cervicales. Cnyrim, avec des douleurs articulaires, décrit une tuméfaction ganglionnaire généralisée à la mâchoire inférieure, à la nuque, à l'épitrachée, à l'aîne.

On doit accorder à ce symptôme beaucoup d'importance pour deux raisons : d'abord le gonflement ganglionnaire régional est, avant tout autre signe, un des symptômes les plus constants de la maladie du sérum. C'est ensuite un très bon guide au point de vue du pronostic.

Voici comment, d'après Pirquet, se développent ordinairement les ganglions lymphatiques, après injection

d'une grande quantité de sérum sous la peau du ventre : sept à huit jours après l'injection, on remarque une augmentation progressive des glandes inguinales du côté injecté. Les ganglions, auparavant perceptibles ou gros comme une lentille, deviennent gros comme un pois ou un haricot, puis ils sont saillants dans la région de l'aîne, la cuisse étant en extension, et visibles à l'œil nu.

Lorsque apparaît l'éruption, ils augmentent rapidement de volume, deviennent gros comme un noyau de datte. A ce moment ils sont sensibles spontanément et à la pression.

La généralisation à d'autres ganglions se fait. Successivement les axillaires et cruraux du même côté se prennent, puis les inguinaux du côté opposé. Dans beaucoup de cas on voit, sur les parties latérales du thorax, des glandes grosses comme un pois. Finalement les ganglions de la nuque et les rétro-auriculaires peuvent être envahis.

Le gonflement dure presque jusqu'à la fin de la maladie, alors que la sensibilité douloureuse disparaît vite.

Ainsi, ce signe, qui apparaît dès le début et disparaît au moment de la fin, a une grande valeur pronostique.

Moins fréquent serait le gonflement de la rate, qui dure seulement quelques jours.

Les manifestations articulaires sont très fréquentes. Elles ont leur siège d'élection au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes, puis sur celles de la main et du genou. Les douleurs violentes contrastent

avec l'absence de signes objectifs. Elles précèdent quelquefois de douze ou vingt-quatre heures l'apparition des manifestations cutanées. Dans quelques observations on parle d'hydarthrose, que beaucoup d'auteurs n'ont jamais observée.

Ces phénomènes douloureux, articulaires ou musculaires disparaissent rapidement. Le salicylate de soude est sur eux sans effet.

Œdèmes et albuminurie. — Les œdèmes au cours de la maladie du sérum, sont d'une apparition presque constante, alors que l'albumine n'est que rarement observée.

Ils se comportent comme les œdèmes néphritiques pour leurs localisations. Ils apparaissent d'abord au visage. Le meilleur moyen de les constater est de peser les malades. Ils durent aussi longtemps que la maladie.

S'il y a albuminurie elle survient quelques jours après l'apparition de l'œdème. On la trouve surtout dans la deuxième ou troisième semaine après l'injection. La quantité ne dépasse guère 25 centigrammes par litre. Dans le sédiment on trouve quelques globules rouges et des cylindres hyalins. D'après Lobligois la diazo-réaction d'Ehrlich serait négative au moment où se produit l'éruption scarlatiniforme. Si, au contraire, elle est positive, c'est qu'on est, presque à coup sûr, en présence d'une scarlatine. Cette assertion est d'ailleurs beaucoup trop absolue et n'a pas été confirmée dans la suite.

État des muqueuses. — C'est exceptionnellement que l'éruption cutanée s'accompagne d'une réaction des

muqueuses. Detot a vu dans un cas la muqueuse nasale et la conjonctive prises, alors que la muqueuse buccale était respectée. Jamais il n'a observé le signe de Koplick.

Pour Mya, certains enfants injectés pour leur croup présentent, au moment de la réaction sérique, de nouveaux signes de sténose laryngée, dont la cause est due à un œdème sous-glottique.

Fréquemment on a constaté en même temps de la bronchite diffuse et de la diarrhée hémorragique et fétide (Sevestre et Martin).

Quant à l'état général, dans les cas modérés il n'est pas troublé. On peut noter de l'agitation et un léger degré d'excitation. Les vomissements sont rares. La perte d'appétit, la fatigue, la prostration sont beaucoup plus le fait de la diphtérie évoluant lentement, que de la maladie du sérum.

L'examen du sang ne doit pas seulement être pratiqué pendant les premiers jours après l'injection, — ce n'est que la phase d'incubation, — mais pendant deux ou trois semaines.

Souvent il n'y a aucune modification ou bien le nombre des leucocytes s'accroît fortement pendant le stade d'incubation, pour diminuer brusquement et considérablement après l'apparition de l'éruption. La courbe des leucocytes atteint un point minima, à partir duquel elle se relève, pour atteindre la normale à la fin de la maladie. La diminution porterait sur les polynucléaires. La quantité des mononucléaires reste fixe.

L'ensemble des symptômes que nous venons de

décrire constitue le *syndrome sérique*. Stade d'incubation assez long, mouvement fébrile, contemporain de l'exanthème, éruptions multiformes sans enanthèmes, engorgement ganglionnaire, œdème et manifestations articulaires fréquentes avec un état général satisfaisant et une évolution rapide et favorable, tels sont les signes caractéristiques de la maladie du sérum.

Le *diagnostic* clinique des éruptions sériques est très délicat. Depuis la pratique de la sérothérapie, tous se sont efforcés de distinguer ce qui appartenait au sérum, des accidents et complications de la diphtérie. Poix tentait cette différenciation en disant que les érythèmes infectieux sont rarement ortiés, s'accompagnent de phénomènes généraux graves et se rencontrent dans les formes toxiques, associées de la diphtérie.

Les commémoratifs sont très importants : Poix pratique une injection de sérum chez un enfant atteint d'angine diphtérique à bacille de Loeffler avec associations streptococciques. Quinze jours après le malade est pris subitement de douleurs dans la hanche, avec élévation de la température à 38°. On pense au rhumatisme articulaire aigu. Le lendemain une éruption apparaît, qui fait croire à la rougeole. En réalité on était en présence d'une éruption morbilliforme post-sérique avec arthropathies,

Il faut donc toujours interroger avec soin l'entourage, et en examinant l'enfant, il sera facile d'éliminer les érythèmes dus au contact direct des corps irritants (flanelle, sinapisme, thapsia), ou à la piqure de parasites

(puces, poux, punaises), à l'ingestion de substances alimentaires ou de médicaments.

Rappelons qu'en faveur de l'éruption sérique nous avons l'apparition des premières efflorescences au niveau de l'injection, au bout de huit à douze jours.

L'éruption est polymorphe, presque toujours urticaire, elle reste très peu longtemps semblable à elle-même : à peine a-t-elle cessé de croître qu'elle décroît. Le gonflement des ganglions régionaux est très important aussi, ainsi que l'évolution.

Certaines formes particulières d'éruptions présentent un diagnostic délicat.

Dans l'érythème morbillieux, il n'existe pas de catarrhe oculo-naso-pharyngé, comme dans la rougeole. Il n'y a ni signe de Koplick, ni signe de Comby.

Dans la scarlatine, il y a des vomissements initiaux, une angine et un énanthème, une fièvre élevée, une desquamation différente de celle observée dans les éruptions scarlatiniformes, dont l'origine sérique est d'ailleurs très discutée.

PATHOGENIE

Nous savons maintenant sous quel aspect se manifestent les accidents sériques. Nous avons vu, d'autre part en parcourant l'histoire de ces accidents, comment on était arrivé peu à peu à les classer et à entrevoir le rôle véritable que jouait le sérum dans leur genèse.

Si la plupart des sérums antitoxiques provoquent des éruptions analogues à celles du sérum de Roux, ce n'est cependant pas l'antitoxine qu'il faut incriminer. Le sérum de cheval non immunisé produit aussi ces éruptions. Ce qui est vénéneux, c'est le sérum du cheval lui-même, en tant que sérum hétérogène.

D'une façon plus générale d'ailleurs, nous savons aujourd'hui, que lorsqu'on introduit dans un organisme donné, des éléments empruntés à un autre organisme d'espèce différente, il se produit certaines réactions : les éléments sont modifiés, neutralisés ou détruits par d'autres qui s'opposent à eux et que l'on englobe sous le nom général d'*anticorps*. S'il vient à pénétrer,

dans le milieu intérieur qui caractérise une espèce, des corps figurés ou dissous, portant la marque d'une espèce étrangère, l'être qui est l'objet de cette intrusion, oppose à ces corps spéciaux, des anticorps également spéciaux.

Ainsi, l'organisme réagit contre les poisons solubles que les microbes sécrètent. Chez un cheval, pratiquons des injections de toxines diphtériques à doses graduellement croissantes : le sérum de cet animal acquerra la propriété de neutraliser cette toxine spéciale. Il contiendra des quantités de plus en plus considérables d'antitoxine.

Si nous injectons maintenant à un animal, le sérum d'un animal d'une autre espèce, il se produit parfois dans le sang du premier des anticorps qui ont la propriété de précipiter le sérum qui a été injecté : on les appelle *des précipitines*.

Ces substances sont spécifiques, en ce sens qu'elles ne donnent de précipité qu'avec le sérum de l'espèce qui a fourni le sérum injecté et qu'elles n'en produisent pas avec le sérum d'autres espèces (Marfan. *Soc. méd. des hôpitaux*).

Ainsi, grâce aux recherches biologiques, nous savons qu'il se produit dans l'organisme après l'injection d'un sérum étranger des produits de réaction spécifiques, qui, mélangés *in vitro* avec l'antigène, donnent un précipité.

Nous devons la découverte des précipitines à R. Kraus, qui a montré que le sérum d'un animal immu-

nisé contre le typhus, mêlé à une culture de bacille typhique filtrée, produit un précipité.

Plus tard on constata que le sérum d'animaux qui ont été traités antérieurement avec du sérum d'une catégorie d'animaux étrangers, donne des précipitines spécifiques avec l'antigène.

Tschistovitch remarqua que le sérum de chien injecté avec du sérum de cheval ou d'anguille, provoque un précipité *in vitro* dans le sérum de cheval ou d'anguille. La formation des précipitines est donc une réaction spécifique, comme la formation des corps immunisants.

Dans le sang de l'homme qui a reçu du sérum d'animal immunisé il se forme aussi des précipitines. Hamburger et Moro sont les premiers qui ont abordé le problème chez l'homme, en examinant le sang des scarlatineux traités par le sérum antistreptococcique de Moser, qui, comme le sérum antidiphthérique provient aussi du cheval. Ils ont cherché la loi de leur apparition.

En recherchant les précipitines chaque jour à partir du moment où a été faite la première injection, ils ont vu qu'elles n'apparaissaient qu'au moment où survenait l'exanthème sérique, parfois même un ou deux jours après, pour disparaître ensuite plus ou moins rapidement.

Ils en concluent que les accidents du sérum sont dus à la formation de précipitines. Pour eux, le précipité formé détermine des thromboses capillaires qui troublent la circulation cutanée et produisent des éruptions.

Marfan et Le Play ont recherché la séro-précipitation dans vingt-neuf cas, en mélangeant les deux sérums à parties égales et en portant à l'étuve à 37°. Voici quelles sont leurs conclusions :

La précipitation a fait défaut.

1° Chez cinq enfants n'ayant pas eu d'accidents de sérum.

2° Dans les érythèmes scarlatiniformes, morbilliformes généralisés et fébriles (autrefois attribués au sérum).

Les résultats ont été positifs, plus ou moins, suivant l'intensité de l'éruption, dans les cas d'urticaires, d'érythèmes partiels et fugaces.

Ainsi la séro précipitation ne s'observe pas en dehors des accidents sériques et fait défaut dans les érythèmes qui ne sont pas dus au sérum.

On peut donc admettre, d'après ces auteurs, que les accidents sériques sont dus à la formation dans le sang de l'injecté, de substances capables de précipiter le sérum du cheval en circulation. Si la séro-précipitation semble faire défaut quand les accidents sont légers, cela est dû à nos moyens grossiers d'investigation.

D'autres auteurs se sont efforcés de préciser le temps d'apparition des précipitines.

C'est *Van Daugern* qui a recherché le premier, de jour en jour, la formation des précipitines après l'injection chez le chien. Il distingue dans la courbe des précipitines les phases suivantes :

1° Phase de latence (temps d'incubation) ;

2° Apparition des précipitines ;

3° Equilibre des anticorps ;

4° Disparition des anticorps.

Mais l'homme ne forme pas aussifacilement des précipitines que le chien. Dans une série de recherches sur des enfants, Pirquet a vu apparaître les précipitines surtout à la fin de la troisième semaine.

D'ailleurs les phénomènes qui se passent dans l'organisme ne correspondent peut-être pas exactement à ceux que l'on constate *in vitro*. Vidal dit avoir injecté à des malades un sérum hétérogène qui précipite *in vitro* avec le sang humain. Or, sur neuf malades injectés sept n'eurent aucune éruption. Peut-être alors la séro-précipitation n'est-elle, comme la coagulation du sang, qu'un phénomène extra-vasculaire.

Pour lui, cependant, la formation des précipitines que l'on produit *in vitro*, par le conflit des deux sérums, est le témoin du trouble humoral, qui préside dans l'organisme à l'éclosion des accidents sériques.

Ainsi la plupart des auteurs admettent donc un rapport entre les phénomènes biologiques et les manifestations cliniques.

Comment se comportent ces précipitines visibles *in vitro*, après la réinjection ? Pourrons nous encore comparer les données cliniques et biologiques ?

Quels sont d'abord les phénomènes cliniques observés à la réinjection ?

L'enfant qui, un mois auparavant, mettait neuf jours pour réagir à l'injection de sérum, montre la seconde fois la *capacité de réaction* quelques heures après l'injection.

En examinant le travail d'*Hartung*, nous trouvons deux cas, où la réaction se produit rapidement après l'injection, et où il y avait eu antérieurement traitement par le sérum.

Denys et Leclef citent huit cas qui n'avaient présenté les éruptions que 8 à 13 jours après la première injection, et qui, réinjectés, après un intervalle de 16 à 42 jours, présentèrent des symptômes sériques en moins de vingt-quatre heures.

Ainsi concluons-nous que, à la suite d'une injection de sérum de cheval, la réaction de l'organisme humain survient après une incubation d'une durée de plusieurs jours, et se montre au contraire *quelques heures après la réinjection*, le stade d'incubation faisant défaut.

Le réinjecté est *hypersensible*: la réaction qui survient chez lui avec de petites quantités est plus violente.

Dans le même ordre d'idées, *Arthus* a montré que si le sérum de cheval n'est pas toxique pour le lapin normal, il le devient pour le lapin qui a déjà reçu plusieurs injections préalables de ce sérum. Selon l'expression de MM. Richer et Portier, le sérum de cheval est toxique pour le lapin anaphyllactisé par et pour le sérum de cheval.

Un lapin reçoit sous la peau tous les six jours 5 centimètres cubes de sérum de cheval. Après les trois premières injections, la résorption se fait en quelques heures. Après la quatrième, il se produit dans la zone d'injection une infiltration molle, ne disparaissant pas avant deux ou trois jours. Après la cinquième l'infiltration est plus dure, œdémateuse, ne se résorbant qu'a-

près cinq ou six jours au moins. Puis l'infiltration œdémateuse se transforme très rapidement en une altération profonde du tissu cellulaire sous-cutané, qui donne une masse épaissie, compacte, solide, blanche, persistant pendant des semaines (6^e injection). Après la septième les phénomènes s'accroissent encore. La peau qui recouvre l'empatement devient rapidement rouge, puis blanchâtre et se dessèche : il se produit une plaque de gangrène. Un degré de plus et ce sont les accidents généraux qui apparaissent.

« Un malade de Pirquet est injecté en 1902 avec 20 centimètres cubes de sérum antiscarlatineux, en 1903 avec 20 centimètres cubes de sérum antidiphthérique.

Le 21 janvier 1905 il reçoit 15 centimètres cubes de sérum antitétanique à la partie interne de l'avant-bras gauche.

Après une heure et demie, le gonflement mesure 9 centimètres $\times$ 10.

Il est peu sensible, la peau est légèrement rouge ; et il y a une sensation de tension douloureuse. Après cinq heures, le gonflement s'étend sur la partie interne de l'avant-bras et est très sensible. Après huit heures la circonférence de l'avant-bras est de 28 centimètres au lieu de 26.

Vingt heures après, il y a des démangeaisons et le gonflement s'étend de la main jusque derrière le coude, fortement tendu et rouge comme un phlegmon ; la circonférence est de 32 centimètres.

Trois jours après, sur la rougeur diffuse apparaissent quelques vésicules blanches. Puis l'œdème disparaît

peu à peu jusqu'au huitième jour, et pendant tout ce temps il n'y a pas eu de précipitines observées dans le sang. »

La caractéristique de l'œdème spécifique est dans ce fait que le gonflement provoqué par le sérum ne disparaît pas, mais augmente peu à peu, bien que le sérum de cheval soit passé dans la circulation.

Il n'existe pas de proportion entre la quantité de sérum injecté et l'œdème.

Le gonflement commence juste à partir de l'injection, augmente lentement, atteint son maximum environ vingt-quatre heures plus tard, puis diminue en deux ou cinq jours.

Parfois on trouve en même temps un léger gonflement et une sensibilité des ganglions régionaux.

Chez l'homme, on observe exceptionnellement, après la réinjection, des nécroses locales, comme on le voit souvent chez les chiens (Arthus).

Pour *M. Marfan*, ce phénomène d'Arthus ferait même défaut chez l'homme. Il dépendrait de la manière dont l'injection a été faite (dans l'hypoderme ou dans le derme, lentement ou rapidement). Il admet cependant qu'on peut provoquer le phénomène d'Arthus en injectant de nouveau du sérum de cheval à un sujet qui vient d'être atteint d'une urticaire intense à la suite d'une première injection. Dans ce cas, les deux sérums *in vitro* produisent des précipitines, et comme il y a contact aussi du sérum hétérogène avec la lymphe qui circule dans les mailles du derme, ce phénomène se produit aussi vraisemblablement *in vivo*.

A la *réinjection* on observe pas seulement une réaction locale (phénomène d'Arthus) mais l'apparition immédiate après l'injection — dans les vingt-quatre heures qui suivent — de fièvre, exanthèmes. Ce n'est que tout à fait exceptionnellement, que les mêmes phénomènes sont observés chez les individus injectés pour la première fois.

L'éruption urticarienne commence presque en même temps au lieu d'injection et sur le reste du corps. Elle est accompagnée d'une forte démangeaison, d'œdème de la face, des paupières et de vomissements. La fièvre qui apparaît très souvent fait penser à la réaction à la tuberculine.

Si après la *réinjection*, on observe pas toujours chez l'homme cette réaction immédiate, locale et générale, il y a presque toujours une *réaction accélérée*. Il y a alors une période d'incubation sans symptômes, mais brève, courte, par rapport à celle des malades injectés pour la première fois.

Ainsi la *capacité de réaction* d'un organisme aurait une réelle valeur diagnostique.

Un individu qui présente le phénomène d'Arthus ou une réaction accélérée, a été auparavant injecté.

Si beaucoup d'individus à la première injection de sérum de cheval ne réagissent pas cliniquement, ces individus, réinjectés, se comportent comme ceux qui ont réagi la première fois.

Cela tient, sans doute, à nos moyens d'investigations, de ne pouvoir caractériser la première maladie. Elle n'atteint pas le seuil de la perception clinique, quoique

cependant se passent dans l'organisme des modifications biologiques.

Et de même que, dans la revaccination, la réaction immunisante, plus rapide et modifiée, montre une première immunisation, de même dans la capacité de réaction vis-à-vis du sérum étranger, nous avons un *nouveau critérium pour le diagnostic d'une maladie déjà passée.*

Tels sont les phénomènes cliniques observés à la réinjection. *Comment se comportent alors les précipitines ?*

a) Si nous injectons du sérum étranger pendant le stade d'incubation, la courbe des précipitines n'est pas essentiellement modifiée.

b) Au stade de l'anticorps libre, immédiatement après l'injection, survient une chute brusque des précipitines, dont l'intensité dépend de la quantité de sérum nouvellement injecté. Mais un peu plus tard survient une nouvelle formation de précipitines, plus considérable cette fois que la première. Cette néoformation apparaît déjà après un léger temps d'incubation.

c) Enfin si l'injection est faite après la disparition des anticorps, les précipitines n'apparaissent plus seulement en quantité accrue, mais beaucoup plus vite que la première fois.

Ainsi la maladie du sérum suit la même loi que la formation des anticorps, visibles *in vitro*, la loi de la *réaction accélérée.*

Ainsi, la marche de la courbe des précipitines est un

véritable signe clinique des processus évoluant dans l'organisme.

Si nous pensons maintenant que la réaction accélérée est en rapport avec les anticorps, n'est-il pas logique de rendre l'anticorps responsable de la réaction immédiate ?

Ce serait donc les précipitines qui donneraient l'explication de cet œdème local, qui, en vingt-quatre heures, peut acquérir jusqu'à vingt fois le volume du sérum injecté.

On ne peut pas admettre qu'il y ait néoformation d'anticorps, dans le court intervalle qui sépare l'introduction du sérum antigène et l'apparition des symptômes. La réaction est donc due aux anticorps présents.

La limitation de la réaction immédiate, à une période déterminée après la première injection (12 jours à 6 mois) est tout à fait d'accord avec cette opinion.

Si la précipitine, à la vérité, disparaît plus tôt que la réaction immédiate, cela trouve son explication dans ce fait que la réaction vitale est beaucoup plus délicate qu'un essai dans une éprouvette.

Ainsi la réaction immédiate, que présente un sujet antérieurement injecté, fait entrevoir le mécanisme de la maladie du sérum. Nous supposons tout à l'heure que la formation des anticorps, parallèle aux symptômes, et conséquence de la réaction sérique, était la cause de la maladie.

Nous voyons maintenant que c'est la *rencontre du sérum hétérogène, avec les anticorps présents, qui fait apparaître ces symptômes.*

Y a-t-il *identité* entre les anticorps de la réaction vitale et les précipitines ?

Francioni, dans dix-sept cas, a trouvé la formation des précipitines en même temps que les symptômes de la maladie; dans quatre cas, des précipitines sans maladie du sérum, dans sept cas des accidents sériques sans précipitines. Il ne semble donc pas y avoir identité de nature. La réaction vitale est plus sensible que la réaction *in vitro*, et combien plus difficile à contrôler. Les précipitines disparaissent au bout de cinq à six semaines, alors que la réaction immédiate dure des mois.

Francioni dit aussi que, dans le cas de réinjection, la production des précipitines est plus constante, plus précoce et plus abondante. En même temps, les accidents éruptifs sont plus fréquents, plus rapides et plus importants. Si la majorité des sujets humains qui reçoivent du sérum de cheval, ne forment pas de précipitines et ne présentent pas d'accidents sériques, c'est, dit-il, qu'ils possèdent la faculté de transformer immédiatement l'albumine hétérogène en albumine homogène, directement assimilable. Leurs humeurs et tissus ont la propriété de la digérer en quelque sorte.

Mais quelques sujets n'ont pas cette faculté : alors, leur organisme se défend par la formation d'anticorps, et de précipitines en particulier, qui ont pour effet de neutraliser l'albumine étrangère (*MARFAN Soc. Méd. des hôpitaux*, 1905).

Ainsi les accidents sériques sont provoqués par la substance toxique formée par la rencontre de l'antigène et de l'anticorps.

Pourquoi, la première fois, n'y a-t-il pas immédiatement de symptômes sériques? Malgré l'absence de signes cliniques, environ huit à douze jours après l'injection, les antigènes ont passé dans la circulation et se sont répandus dans tout le corps, et comme dans les solutions diluées, les réactions surviennent lentement, la formation des substances toxiques ne survient pas d'un coup, mais est répartie sur un temps plus ou moins long. Aussi son action n'atteint pas le seuil de la perception clinique.

La deuxième réaction (celle de la réinjection) survient de suite, parce que, l'anticorps présent, la moindre quantité d'antigène devient substance toxique.

CONCLUSIONS

I. Il existe un véritable syndrome sérique, une maladie du sérum.

Le stade d'incubation est de huit à douze jours, pendant lesquels on peut déjà observer des démangeaisons et de l'engorgement ganglionnaire.

Les groupes éruptifs apparaissent ordinairement autour de l'injection et appartiennent presque toujours à l'urticaire. Ils sont accompagnés d'un mouvement fébrile. En même temps l'engorgement des ganglions s'accroît, des œdèmes, de l'albuminurie, des manifestations articulaires apparaissent sans qu'il y ait presque de réaction des muqueuses. L'état général est peu atteint et la maladie a une évolution rapide et favorable.

II. A la réinjection, on observe presque toujours une réaction locale immédiate (œdème spécifique), ou tout au moins accélérée ; le stade d'incubation semble supprimé, tous les symptômes de la maladie apparais-

sent plus vite et sont plus violents : le réinjecté est hypersensible.

III Les accidents sériques sont imputables à l'introduction du sérum sanguin hétérogène dans l'organisme du malade. Ils sont observés chez les sujets sains injectés de sérum de cheval neuf.

La production des *précipitines* est certainement en rapport avec les symptômes de la maladie du sérum. En cas de réinjection, elle suit aussi la loi de la réaction accélérée.

Dans ce cas, c'est la rencontre du sérum hétérogène avec les anticorps présents — du fait d'une injection antérieure — qui fait apparaître les symptômes. La formation de la substance toxique produite par la rencontre de l'antigène et de l'anticorps est alors immédiate.

Dans le cas de première injection, cette formation est, au contraire, répartie sur un temps plus ou moins long, et son action souvent n'atteint pas le seuil de la perception clinique.

Vu : le Président de la thèse,

PAUL SEGOND

Vu : le Doyen,

DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
le Vice-recteur de l'Académie,

LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- ARTHUS. — Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *Soc. Biol.*, 1903.
- BÉCLÈRE, CHAMSON ET MÉNARD. — Étude expérim. des acc. post-séroth. *An. Inst. Pasteur*, 1896.
- BESNIER. — Pathogénie des érythèmes. *An. Dermat.*, 1890.
- BROCQ. — Dermate exfoliatrice. *Th. Paris*, 1882.
- BORDET. — Sérum préventif. *Ann. Inst. Pasteur*, 1896.
- BAGINSKI. — *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1894.
- CARRIÈRE. — *Rev. méd. et chirurgie*, 1902.
- CLAVEL. — *Thèse Paris*, 1905.
- COUSIN. — *Th. Paris*, 1905.
- COURMONT. — *Rev. méd.*, 1891.
- DENYS ET LECLEF. — Sérum antistrept., 1896.
- DEGUY ET LEGROS. — Agents pathogènes des septicémies métadiphtériques, *Soc. méd. hôp.*, 1902.
- DETOT. — *Th. Paris*, 1904.
- FRANCIONI. — La malad. du sérum, 1904.
- GALITSIS. — *Th. Paris*, 1903.
- HAMBURGER ET MORO. — *Wiener Klin. Woch.*, 1903.
- HARTUNG. — Les éruptions sériques de la diphtérie, 1896.
- KRAUS. — *Wiener Klin. Woch.*, 1901.
- LANDOIS. — La transfusion du sang. Leipzig, 1875.
- LANDOUZI. — *Gaz. hôp.*, 1894.

- LOBLIGEON. — Eryth. scarlatiniformes. *Th. Paris*, 1903.
- MARFAN ET LE PLAY. — *Soc. méd. hôp.*, 1905.
- PIRQUET ET SCHICK. — *Die Serumkrankheit*. Leipzig, 1905.
- POIX. — *Th. Paris*, 1896.
- RICHET ET PORTIER. — De l'anaphylaxie de certains venins (*Bul. Soc. Biol.*, 1902).
- ROGER. — *Gaz. hôp.*, 1896.
- SEVESTRE. — *Bul. Soc. méd. hôp.*, 1895.
- SPRONCK. — *An. Instit. Pasteur*, 1900.
- VARIOT. — *Journal de clinique et thérapeutique infantile*, 1895.
- WIDAL ET ROSTAINE. — *Soc. méd. hôpit.*, 1905.
- WRIGHT. — *Th. Lancet*, 1895, 1896, 1897.